

Клинический опыт применения препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии хронического гепатита С с выраженным фиброзом печени

Д.Ю. Константинов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>, d.u.konstantinov@samsmu.ru

Л.Л. Попова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6471-6276>, l.l.popova@samsmu.ru

С.Ю. Васильев¹, <https://orcid.org/0000-0002-2791-705X>, s.yu.vasilev@samsmu.ru

М.А. Попилов², <https://orcid.org/0000-0001-8786-8635>, popilovmih@mail.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² АО «Полисорб»; 456652, Россия, Челябинская обл., Копейск, ул. Томская, д. 2

Резюме

Введение. Нарушение метаболических процессов в желудочно-кишечном тракте у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) ведет к накоплению токсических продуктов обмена в кишечнике, отрицательно влияющих как на баланс микробиоты, так и на функциональное состояние гепатоцитов. Сорбция токсинов, выделяемых условно-патогенными анаэробными бактериями, способствует восстановлению популяции бифидо- и лактобактерий, что благоприятно отражается на функциональном состоянии печени.

Цель. Оценить клиничко-лабораторную эффективность и безопасность препарата Полисорб в составе комплексной патогенетической терапии у больных ХГС с выраженным фиброзом печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента с ХГС в стадии выраженного фиброза печени (F3 по METAVIR) обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, не получающие противовирусную терапию. В группе исследования патогенетическая терапия была дополнена препаратом Полисорб. Клиничко-лабораторные показатели оценивались до начала и после окончания курса лечения. Изучение микробиоты кишечника проводилось с помощью определения концентрации летучих жирных кислот (ЛЖК) в содержимом кишечника: уксусной, пропионовой, масляной, суммарному содержанию изоС4 + изоС5 + изоС6 и величине анаэробного индекса методом газо-жидкостной хроматографии (хроматограф «Цвет 100», Россия).

Результаты и обсуждение. Комплексная патогенетическая терапия больных ХГС (F3), включающая энтеросорбент Полисорб, повышает эффективность лечения по клиническим синдромам: правого подреберья на 35,8%, астеновегетативному – на 13,6%, диспепсическому – от 8 до 22,5% (по отдельным симптомам), холестатическому – на 8%, а также улучшает биохимические показатели функции печени: ЩФ, $p = 0,060$; ГГТП, $p = 0,014$ и стабилизирует состав микробиоты, повышая суммарный уровень ЛЖК ($p < 0,05$), преимущественно за счет нормализации значений уксусной кислоты, улучшения анаэробного индекса: до лечения – $-0,858 \pm 0,152$, после – $-0,601 \pm 0,163$ ($p < 0,05$).

Заключение. Включение препарата Полисорб в патогенетическую терапию больных ХГС (F3) способствует стабилизации состава микробиоты, при этом побочных и нежелательных явлений не зарегистрировано.

Ключевые слова: гепатит, лечение, холестаз, дисбактериоз, короткоцепочечные жирные кислоты

Для цитирования: Константинов ДЮ, Попова ЛЛ, Васильев СЮ, Попилов МА. Клинический опыт применения препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии хронического гепатита С с выраженным фиброзом печени. *Медицинский совет.* 2024;18(8):82–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-191>.

Конфликт интересов: Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Васильев С.Ю. заявляют об отсутствии конфликта интересов; Попилов М.А. – генеральный директор АО «Полисорб». Это никак не повлияло на результаты и выводы исследования.

Clinical experience of using Polysorb in complex pathogenetic therapy of chronic hepatitis C with severe liver fibrosis

Dmitrii Yu. Konstantinov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>, d.u.konstantinov@samsmu.ru

Larisa L. Popova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6471-6276>, l.l.popova@samsmu.ru

Sergey Yu. Vasilev¹, <https://orcid.org/0000-0002-2791-705X>, s.yu.vasilev@samsmu.ru

Mikhail A. Popilov², <https://orcid.org/0000-0001-8786-8635>, popilovmih@mail.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² JSC "Polysorb"; 2, Tomskaya St, Kopeysk, Chelyabinsk Region, 456652, Russia

Abstract

Introduction. Violation of metabolic processes in the gastrointestinal tract in patients with chronic hepatitis C (HCV) leads to the accumulation of toxic metabolic products in the intestine, negatively affecting both the balance of the microbiota and the functional state of hepatocytes. The sorption of toxins released by opportunistic anaerobic bacteria contributes to the restoration of the population of bifidobacteria and lactobacilli, which has a beneficial effect on the functional state of the liver.

Aim. To evaluate the clinical and laboratory efficacy and safety of Polysorb as part of complex pathogenetic therapy in patients with HCV with severe liver fibrosis.

Materials and methods. The study included 62 patients with HCV in the stage of severe liver fibrosis (F3 according to METAVIR) of both sexes aged 18 to 65 years who were not receiving antiviral therapy. In the study group, pathogenetic therapy was supplemented with Polysorb. Clinical and laboratory parameters were evaluated before and after the course of treatment. The study of the intestinal microbiota was carried out by determining the concentration of volatile fatty acids (VFA) in the intestinal contents: acetic, propionic, butyric, the total content of isoC4 + isoC5 + isoC6 and the value of the anaerobic index by gas-liquid chromatography (chromatograph "Tsvet 100", Russia).

Results and discussion. Complex pathogenetic therapy of patients with HCV (F3), including the enterosorbent Polysorb, increases the effectiveness of treatment for clinical syndromes: right hypochondrium by 35.8%, asthenovegetative – by 13.6%, dyspeptic – from 8 to 22.5% (according to individual symptoms), cholestatic – by 8%, and also improves the biochemical parameters of liver function: $p = 0.060$; GGTP, $p = 0.014$ and it helps to stabilize the composition of the microbiota, increasing the total level of LVH ($p < 0.05$), mainly due to normalization of acetic acid values, improvement of the anaerobic index: before treatment -0.858 ± 0.152 , after -0.601 ± 0.163 ($p < 0.05$).

Conclusion. The inclusion of Polysorb in the pathogenetic therapy of patients with HCV (F3) helps to stabilize the composition of the microbiota, while no side effects or adverse events have been recorded.

Keywords: hepatitis, treatment, cholestasis, dysbiosis, short-chain fatty acids

For citation: Konstantinov DY, Popova LL, Vasiliev SY, Popilov MA. Clinical experience of using Polysorb in complex pathogenetic therapy of chronic hepatitis C with severe liver fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-191>.

Conflicts of interest: D.Y. Konstantinov, L.L. Popova, S.Y. Vasiliev declare no conflict of interest. M.A. Popilov, General director, Polisorb JSC. This did not in any way affect the results and conclusions of the study.

ВВЕДЕНИЕ

Естественное течение хронического гепатита С (ХГС) без своевременной противовирусной терапии (ПВТ) приводит не только к прогрессированию фиброза печени с последующим формированием цирроза, но и к нарушению процессов пищеварения, связанных в том числе с изменением микробной экологии желудочно-кишечного тракта [1–4].

Нарушение метаболических процессов в желудочно-кишечном тракте, доказанное у больных ХГС, ведет к накоплению токсических продуктов обмена в кишечнике, отрицательно влияющих как на баланс микробиоты, так и на функциональное состояние гепатоцитов [5–9]. Этому способствуют возникающие нарушения в энтерогепатической циркуляции желчных кислот – важном звене стабилизации процесса переваривания. Большинство микроорганизмов деконъюгируют желчные кислоты с образованием токсичных эндогенных солей желчных кислот, которые всасываясь, активируют порочный круг взаимного отягощения работы печени и кишечника [10–12].

Известно, что препараты патогенетической направленности, используемые в лечении больных ХГС, не обладающие антимикробным действием, опосредованно оказывают влияние на микробиоту кишечника [13–15]. Результаты научных исследований последних лет показывают перспективу методов эфферентной терапии в области детоксикации организма и коррекции микробиоты [16–20]. Сорбция токсинов, выделяемых условно-патогенными анаэробными бактериями, способствует восстановлению популяции бифидо- и лактобактерий, а также приэпителиального защитного слоя кишечника [21–23]. Связывание токсических метаболитов улучшает не только работу кишечника, но и функциональное состояние печени, что особенно ценно при лечении больных ХГС [24].

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности и безопасности российского препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии ХГС [25].

Цель – оценить клинико-лабораторную эффективность и безопасность препарата Полисорб в составе комплексной патогенетической терапии ХГС с выраженным фиброзом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование проводилось в 2022 г. на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава. В исследование были включены 62 пациента, госпитализированных в инфекционное отделение №2 клиник СамГМУ (подписавших информированное согласие на участие в исследовании) обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ХГС (1в и 3а генотип, РНК HCV +) и выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR), не получающие этиотропную терапию.

Диагноз ХГС был установлен в соответствии с действующими на момент исследования рекомендациями [26].

В исследование не включались пациенты с циррозом печени, желчнокаменной болезнью, острым панкреатитом, сахарным диабетом, аутоиммунным и токсическим поражением печени, острыми вирусными гепатитами и ко-инфекцией, болезнями накопления, онкопатологией, системными заболеваниями соединительной ткани, психическими болезнями, беременностью и лактацией.

Для оценки фиброза печени в качестве неинвазивной методики проводилась транзитная эластометрия печени при помощи аппарата FibroTouch FT100 (Wuxi Hisky Medical Technology Co. Ltd, Wuxi, China). Результаты оценивались в кПа. В исследование включались только пациенты со значением от 10,8 до 14,0 кПа, что соответствует выраженному (тяжелому) фиброзу печени F3 по METAVIR.

Для достижения поставленной цели исследования среди больных ХГС были сформированы с помощью метода «конвертов» 2 сопоставимые группы: 1-я группа ($n = 30$) в ходе исследования получала патогенетическую терапию

с включением препарата Полисорб, 2-я группа ($n = 32$) – только патогенетическую терапию. Патогенетическая терапия, проводимая не менее 12 дней, включала в себя 5% раствор глюкозы 250 мл + 5% аскорбиновая кислота 6 мл внутривенно капельно 1 раз в день; адеметионин 400 мг внутривенно капельно 1 раз в день; 0,5% раствор метрогила 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день; эрсефурил 200 мг внутрь по 1 капсуле 3 раза в день; урсодезоксихолиевая кислота в суточной дозе 15 мг/кг в 2 приема; папаверин 40 мг внутрь по 1 таблетке 3 раза в день.

Полисорб назначался с 3-го дня лечения по схеме: 0,2 г на 1 килограмм массы в день, но не больше 20 г, 3 раза в день, через равные промежутки времени, курсом 10 дней. Суспензию для перорального приема готовили непосредственно перед применением. Необходимую дозу лекарства размешивали в 100 мл воды. Прием препарата осуществлялся за час до еды и применения других лекарственных средств, 3 раза в день. После окончания курса лечения оценивалась динамика клинических и лабораторных показателей для выяснения эффективности и безопасности препарата Полисорб.

Результаты обследования пациентов в группах сравнения, зарегистрированные до начала лечения, представлены в *табл. 1, 2*.

Изучение микробиоты кишечника проводилось с помощью определения концентраций короткоцепочечных жирных (летучих) кислот (КЦЖК, ЛЖК) в содержимом кишечника методом газо-жидкостной хроматографии (хроматограф «Цвет 100», Россия). Это современный и наиболее изученный биомаркер, обладающий рядом преимуществ, одним из которых

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения перед началом лечения (0 день)

● **Table 1.** General characteristics of patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups before initiation of treatment (Day 0)

Признаки	1-я группа, $n = 30$ (%)	2-я группа, $n = 32$ (%)	$p1-2$
Средний возраст (годы, $X \pm s$)	50,2 $\pm$ 5,5	50,5 $\pm$ 6,1	0,100
Мужской пол	16 (53,3)	18 (56,4)	0,100
Метеоризм	28 (93,3)	30 (93,7)	0,100
Горечь и сухость во рту	7 (23,3)	7 (21,9)	0,100
Синдром правого подреберья	23 (76,7)	24 (75,0)	0,400
Синдром желтухи	5 (16,7)	5 (15,6)	0,100
Кожный зуд	7 (23,3)	8 (25,0)	0,400
Увеличение печени	30 (100)	31 (96,8)	0,400
Увеличение селезенки	8 (26,7)	10 (28,1)	0,300
Пальмарная эритема	10 (33,3)	11 (34,4)	0,400
Сосудистые «звездочки»	4 (13,3)	5 (15,6)	0,400
Геморрагический синдром	2 (6,7)	2 (6,3)	0,100

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность отличий между клиническими показателями у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения перед началом лечения.

является неинвазивность с возможностью многократного измерения и получения информации о соотношении гидрогенных и гидрогенотрофных микроорганизмов [27]. Метод основан на разделении веществ в потоке газа-носителя на гетерогенизированных поверхностях адсорбционных колонок благодаря различным скоростям адсорбционно-десорбционных процессов. Для определения концентраций летучих жирных кислот в биологических жидкостях применялось разделение подкисленного инфильтрата пробы на хроматографе с капиллярными колонками и пламенно-ионизационным детектором. Расчет концентраций летучих жирных кислот осуществлялся по специальной интерфейсной программе «Хром – Процессор 6».

Кроме проведенного анализа на содержание ЛЖК в кале, мы рассчитывали анаэробный индекс (АИ), который определяли как количественную оценку смещения окислительно-восстановительного баланса продуктов брожения, представляющего собой сумму окислительно-восстановительных потенциалов. Результаты исследования метаболической активности кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала у пациентов с ХГС с выраженным фиброзом перед началом лечения представлены в *табл. 3*.

Сопоставимость изучаемых параметров в группах сравнения до лечения позволила провести исследование клинко-лабораторной эффективности и безопасности включения препарата Полисорб в состав комплексной патогенетической терапии ХГС с выраженным фиброзом печени. Полученные данные подвергались математико-статистической обработке по общепринятым методикам.

● **Таблица 2.** Результаты биохимических исследований у пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения перед началом лечения (0 день)

● **Table 2.** Results of biochemical tests in patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups before initiation of treatment (Day 0)

Показатели (норма)	1-я группа, $n = 30$	2-я группа, $n = 32$	$p1-2$
Билирубин общий ($<20,5$ мкмоль/л)	19,2 $\pm$ 5,64	18,7 $\pm$ 4,02	0,863
Билирубин прямой (0–5,1 мкмоль/л)	4,9 $\pm$ 2,85	4,8 $\pm$ 1,62	0,888
АЛТ (<41 Е/л)	100,3 $\pm$ 20,55	94,4 $\pm$ 24,9	0,434
АСТ (<38 Е/л)	59,0 $\pm$ 20,12	62,8 $\pm$ 21,92	0,422
ЩФ (<270 Е/л)	291,1 $\pm$ 11,48	285,3 $\pm$ 10,05	0,688
ГГТ (11–49 Е/л)	60,7 $\pm$ 9,42	58,6 $\pm$ 6,11	0,852
Сыв. железо (Ж. 9–22; М. 12–24 ммоль/л)	25,9 $\pm$ 7,76	27,7 $\pm$ 5,52	0,428
Глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л)	5,1 $\pm$ 1,92	5,3 $\pm$ 2,01	0,927
Холестерин (3,16–7,85 ммоль/л)	4,8 $\pm$ 3,28	4,1 $\pm$ 2,39	0,981
Общий белок (65–85 г/л)	76,1 $\pm$ 7,71	75,8 $\pm$ 7,34	0,990

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность отличий между результатами биохимических исследований пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения перед стартом терапии.

● **Таблица 3.** Метаболическая активность кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала у пациентов с хроническим гепатитом С в группах сравнения до начала лечения (0 день)

● **Table 3.** Metabolic activity of the gut microbiota based on a biochemical stool test in patients with chronic hepatitis C in comparator groups before initiation of treatment (Day 0)

Монокарбоновые кислоты (норма абсолютного содержания в мг/г и норма относительного содержания в ед.)	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p1-2
С2 (уксусная) 5,88 ± 1,22 0,634 ± 0,022	2,76 ± 0,21 0,538 ± 0,015	3,01 ± 0,33 0,591 ± 0,021	0,531
С3 (пропионовая) 1,79 ± 0,95 0,189 ± 0,009	1,36 ± 0,12 0,267 ± 0,018	1,41 ± 0,11 0,252 ± 0,022	0,759
С4 (масляная) 1,75 ± 0,85 0,176 ± 0,009	1,01 ± 0,62 0,195 ± 0,016	1,12 ± 0,55 0,199 ± 0,014	0,895
Суммарное содержание изоС4 + изоС5 + изоС6 0,631 ± 0,011 0,059 ± 0,003	0,724 ± 0,52 0,116 ± 0,019	0,717 ± 0,49 0,110 ± 0,015	0,992
ИзоСп/Сп 0,43 ± 0,13	0,51 ± 0,05	0,49 ± 0,04	0,754
Суммарное содержание С2 + С3 + С4 + С5 + С6 + ИзоСп + изоС4 + изоС5 + изоС6 10,5 ± 1,5	6,2 ± 1,9	6,4 ± 1,5	0,934
Анаэробный индекс (С2-С4) -0,578 ± 0,112	-0,858 ± 0,152	-0,799 ± 0,135	0,772

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность отличий между результатами исследований метаболической активности кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе стационарного лечения больных ХГС с выраженным фиброзом (F3) в 2 группах наблюдения (при включении или отсутствии препарата Полисорб в схеме патогенетической терапии) нежелательных и аллергических реакций не зарегистрировано, все пациенты закончили полный курс лечения.

После окончания лечения у всех пациентов в группах сравнения отмечалась положительная динамика при оценке собственного самочувствия по сравнению с днем поступления. Для выяснения клинической эффективности препарата Полисорб мы сравнили процентное соотношение наличия клинических признаков заболевания у пациентов в 1-й и 2-й группах наблюдения после окончания курса патогенетической терапии. Данные представлены в *табл. 4*.

У больных ХГС с выраженным фиброзом в 1-й группе наблюдения после завершения лечения астеновегетативный синдром сохранялся только у 33,3%, а во 2-й группе – у 46,9%, притом что до начала терапии астения регистрировалась в 100% случаев (прирост эффективности лечения в 1-й группе составил 13,6%). Улучшение по остальным клиническим признакам относительно 2-й группы было следующим: восстановление аппетита наблюдалось чаще

на 12,3%, исчезновение тошноты – на 12,0%, метеоризма – на 22,5%, горечи и сухости во рту, желтухи, кожного зуда – в среднем на 8,5%. Число больных с чувством тяжести и дискомфорта в правом подреберье в 1-й группе относительно 2-й уменьшилось на 35,8%. По частоте выявления гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома, пальмарной эритемы в группах сравнения статистически значимых различий не получено.

Результаты биохимических исследований у больных ХГС в зависимости от схемы патогенетической терапии после ее завершения представлены в *табл. 5*.

При сравнении биохимических показателей критерием прироста эффективности патогенетической терапии в 1-й группе стало достоверное улучшение показателей синдрома холестаза. Так, уровень щелочной фосфатазы и ГГТП в 1-й группе стал достоверно ниже относительно значений 2-й группы ($p = 0,060$ и $p = 0,014$ соответственно).

Для оценки роли энтеросорбента Полисорб в лечении дисбиоза кишечника у больных ХГС с выраженным фиброзом печени мы сравнили в группах наблюдения содержание ЛЖК до курса патогенетической терапии и после ее завершения. Результаты исследования представлены в *табл. 6*.

Исследование уровня монокарбоновых кислот у больных 1-й и 2-й групп до начала патогенетической терапии показало снижение уровня ЛЖК в кале до $6,2 \pm 1,9$ и $6,4 \pm 1,5$ соответственно, при норме $10,5 \pm 1,5$ мг/г. Снижение было характерным для всех определяемых ЛЖК, но в большей степени проявлялось недостатком уксусной кислоты ($2,76 \pm 0,21$ мг/г в 1-й группе, $3,01 \pm 0,33$ мг/г во 2-й группе, при норме $5,88 \pm 1,22$ мг/г).

● **Таблица 4.** Выявление клинических признаков у пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения после завершения лечения, абс. (%)

● **Table 4.** Identification of clinical hallmarks in patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups after completion of treatment, abs. (%)

Клинические признаки	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p 1-2
Астеновегетативный синдром	10 (33,3)	15 (46,9)	0,000
Сниженный аппетит	1 (3,3)	5 (15,6)	0,000
Тошнота	0	4 (12,5)	0,000
Метеоризм	12 (40,0)	20 (62,5)	0,000
Горечь и сухость во рту	2 (6,7)	5 (15,6)	0,000
Синдром правого подреберья	8 (26,7)	20 (62,5)	0,000
Синдром желтухи	1 (3,3)	4 (12,5)	0,000
Кожный зуд	1 (3,3)	4 (12,5)	0,000
Увеличение печени	30 (100)	31 (96,9)	0,483
Увеличение селезенки	8 (26,7)	10 (28,1)	0,307
Пальмарная эритема	10 (33,3)	11 (34,4)	0,461
Сосудистые «звездочки»	4 (13,3)	5 (15,6)	0,109
Геморрагический синдром	0	0	1,0

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность отличий между клиническими показателями у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения в динамике при проведении курса патогенетической терапии.

Было выявлено повышение анаэробного индекса у больных в 2 группах исследования по сравнению с нормой ($p < 0,01$). До старта патогенетической терапии значение анаэробного индекса в 1-й группе было $-0,858 \pm 0,152$, а во 2-й – $-0,799 \pm 0,135$, при норме $-0,578 \pm 0,112$ Ед.

● **Таблица 5.** Результаты биохимических исследований у пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения после завершения лечения абс. (%)

● **Table 5.** Results of biochemical tests in patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups after completion of treatment, abs. (%)

Показатели (норма)	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p1-2
Бил. общий (<20,5 мкмоль/л)	13,9 ± 3,57	15,2 ± 6,46	0,863
Бил. прямой (0–5,1 мкмоль/л)	4,1 ± 1,81	4,6 ± 2,98	0,888
АЛТ (<41 Е/л)	70,1 ± 10,26	82,3 ± 11,5	0,434
АСТ (<38 Е/л)	45,1 ± 12,12	58,2 ± 10,82	0,422
ЩФ (<270 Е/л)	255,1 ± 9,46	280,3 ± 9,12	0,060
ГГТ (11–49 Е/л)	39,7 ± 3,42	56,1 ± 5,51	0,014
Сыв. железо (Ж. 9–22; М. 12–24 ммоль/л)	18,8 ± 5,23	25,2 ± 6,01	0,428
Глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л)	5,0 ± 1,01	5,2 ± 1,87	0,927
Холестерин (3,16–7,85 ммоль/л)	4,1 ± 3,56	4,0 ± 2,30	0,981
Общий белок (65–85 г/л)	75,3 ± 4,13	75,4 ± 6,54	0,990

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность отличий между клиническими показателями у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения в динамике при проведении курса патогенетической терапии.

● **Таблица 6.** Результаты исследования метаболической активности кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала у пациентов с хроническим гепатитом С в динамике в зависимости от схемы патогенетической терапии, абс. (%)

● **Table 6.** Changes in the results of determination of metabolic activity of the gut microbiota based on a biochemical stool test in patients with chronic hepatitis C in comparator groups before initiation of treatment (Day 0) according to the pathogenetic therapy regimen, abs. (%)

Монокарбоновые кислоты (норма абсолютного содержания в мг/г и норма относительного содержания в ед.)	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 32	
	До лечения (1)	После лечения (1*)	До лечения (2)	После лечения (2*)
C2 (уксусная) 5,88 ± 1,22 0,634 ± 0,022	2,76 ± 0,21** 0,538 ± 0,015	4,92 ± 0,51* 0,611 ± 0,023 $p1-1^* = 0,001$	3,01 ± 0,33** 0,591 ± 0,021	3,58 ± 0,39* 0,599 ± 0,028 $p2-2^* = 0,272$
C3 (пропионовая) 1,79 ± 0,95 0,189 ± 0,009	1,36 ± 0,12 0,267 ± 0,018	1,75 ± 0,18 0,195 ± 0,037 $p1-1^* = 0,080$	1,41 ± 0,11 0,252 ± 0,022	1,44 ± 0,13 0,240 ± 0,031 $p2-2^* = 0,862$
C4 (масляная) 1,75 ± 0,85 0,176 ± 0,009	1,01 ± 0,62 0,195 ± 0,016	1,71 ± 0,69 0,179 ± 0,019 $p1-1 = 0,455$	1,12 ± 0,55 0,199 ± 0,014	1,12 ± 0,55 0,190 ± 0,017 $p2-2 = 1$
Суммарное содержание изоC4 + изоC5 + изоC6 0,631 ± 0,011 0,059 ± 0,003	0,724 ± 0,52 0,116 ± 0,019	0,650 ± 0,61 0,063 ± 0,024 $p1-1^* = 0,05$	0,717 ± 0,49 0,110 ± 0,015	0,715 ± 0,52 0,101 ± 0,019 $p2-2^* = 0,948$
ИзоCп/Сп 0,43 ± 0,13	0,51 ± 0,05	0,44 ± 0,08* $p1-1^* = 0,001$	0,49 ± 0,04	0,47 ± 0,07* $p2-2^* = 0,834$
Суммарное содержание C2 + C3 + C4 + C5 + C6 + изоC4 + изоC5 + изоC6 10,5 ± 1,5	6,2 ± 1,9**	9,3 ± 1,9* $p1-1^* = 0,05$	6,4 ± 1,5**	6,8 ± 1,5* $p2-2^* = 0,851$
Анаэробный индекс (C2-C4) -0,578 ± 0,112	-0,858 ± 0,152**	-0,601 ± 0,163* $p1-1^* = 0,05$	-0,799 ± 0,135**	-0,780 ± 0,141* $p2-2^* = 0,918$

Примечание. * указывает на статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1* и 2* группами; ** указывает на статистически значимые различия ($p < 0,05$) с референтным значением нормы.

Таким образом, окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды смещен в область резко отрицательных значений, что свидетельствует о дисбалансе аэробных / анаэробных популяций микроорганизмов (с активизацией факультативных анаэробов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий) [1, 2].

После завершения лечения выявлено статистически значимое повышение суммарного уровня ЛЖК только у пациентов в 1-й группе (до лечения $6,2 \pm 1,9$ мг/г, а после – $9,3 \pm 1,9$ мг/г, $p < 0,05$) преимущественно за счет нормализации уровня уксусной кислоты (до лечения – $2,76 \pm 0,21$ мг/г, а после – $4,92 \pm 0,51$ мг/г, $p < 0,05$). Изменение состава ЛЖК отражается на величине анаэробного индекса, статистически подтверждается тенденция к его нормализации у пациентов, получивших препарат Полисорб, – в 1-й группе до лечения $-0,858 \pm 0,152$, после – $-0,601 \pm 0,163$ ($p < 0,05$); чего не наблюдалось во 2-й группе – $-0,799 \pm 0,135$ и $-0,780 \pm 0,141$ ($p = 0,918$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования состава ЛЖК можно сделать вывод о снижении у больных ХГС с выраженным фиброзом метаболической активности молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий), а также отдельных аэробных (сапрофитные штаммы энтерококков, стрепто- и стафилококков, *E. coli*) и анаэробных (бактероидов, эубактерий и клостридий), обладающих протеолитической активностью и принимающих участие во вторичном обмене желчных

кислот и холестерина. При этом выявлено повышение активности анаэробной флоры (факультативные и транзиторные микроорганизмы), особенно непротеолитических анаэробных популяций – бактероидов (с угнетением активности облигатных штаммов), пропионибактерий, а также облигатных и сапрофитных клостридиальных штаммов, фузобактерий, копрококков, зубактерий.

Указанный спектр кислот может свидетельствовать о нарушении у больных ХГС с выраженным фиброзом полостного пищеварения вследствие снижения содержания амилазы и протеаз за счет функциональной недостаточности органов гепатопанкреатобилиарной системы с нарушением вторичного обмена желчных кислот. Полученные нами данные согласуются с работами зарубежных и отечественных исследователей [28].

Особое значение имеет баланс аэробных / анаэробных популяций микроорганизмов (с активизацией факультативных анаэробов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий). Повышение анаэробного индекса говорит о сдвиге в соотношениях анаэробы – аэробы в пользу аэробов, что объясняет причину снижения уровня ЛЖК в результате уменьшения количества основных бактерий – продуцентов уксусной кислоты.

Ряд исследователей обратили внимание на изменение состава микробиоты при лечении пациентов с ХГС препаратами патогенетической направленности [29–31]. Включение энтеросорбента Полисорб в качестве элемента патогенетической терапии приводит к снижению

токсического воздействия продуктов метаболизма микробиоты на печень, что улучшает ее функциональные возможности, а также способствует восстановлению популяции бифидо- и лактобактерий.

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. Комплексная патогенетическая терапия больных ХГС с выраженным фиброзом печени, включающая энтеросорбент Полисорб, повышает эффективность лечения по клиническому синдрому: правого подреберья на 35,8%, астеноневрогенному – на 13,6%, диспепсическому – от 8 до 22,5% (по отдельным симптомам), холестатическому – на 8%, а также улучшает биохимические показатели функции печени, статистически значимо по синдрому холестаза (ЩФ, $p = 0,060$; ГГТП, $p = 0,014$).

2. Применение препарата Полисорб в комплексной терапии больных ХГС с выраженным фиброзом печени способствует стабилизации состава микробиоты, что отражается в повышении суммарного уровня ЛЖК ($p < 0,05$), преимущественно за счет нормализации значений уксусной кислоты, а также улучшает анаэробный индекс: до лечения – $-0,858 \pm 0,152$, после – $-0,601 \pm 0,163$ ($p < 0,05$).

3. При патогенетическом лечении больных ХГС с выраженным фиброзом печени, включающим энтеросорбент Полисорб, побочных и нежелательных явлений не зарегистрировано.



Поступила / Received 13.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024

Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

- Бакулин ИГ, Оганезова ИА, Скалинская ЕВ, Сказываева ЕВ. Цирроз печени и управление рискам и осложнений. *Терапевтический архив*. 2021;8(93):963–968. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917>. Bakulin IG, Oganezova IA, Skalinskaya EV, Skazyvaeva EV. Liver cirrhosis and complication risk management. *Tерапевтический Архив*. 2021;8(93):963–968. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917>.
- Pinchera B, Moriello NS, Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, Villari R, Gentile I. Microbiota and hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral agents. *Microb Pathog*. 2023;175:105968. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.105968>.
- Ullah N, Kakakhe MA, Khan I, Gul Hilal M, Lajia Z, Bai Y et al. Structural and compositional segregation of the gut microbiota in HCV and liver cirrhotic patients: A clinical pilot study. *Microb Pathog*. 2022;171:105739. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105739>.
- Zhang L, Zi L, Kuang T, Wang K, Qiu Z, Wu Z et al. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1159148. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1159148>.
- Sultan S, El-Mowafy M, Elgaml A, El-Mesery M, El Shabrawi A, Elegezy M et al. Alterations of the Treatment-Naive Gut Microbiome in Newly Diagnosed Hepatitis C Virus Infection. *ACS Infect Dis*. 2021;7(5):1059–1068. <https://doi.org/10.1021/acscinfdis.0c00432>.
- Wellhöner F, Döschner N, Woelfl F, Vital M, Plumeier I, Kahl S et al. Eradication of Chronic HCV Infection: Improvement of Dysbiosis Only in Patients Without Liver Cirrhosis. *Hepatology*. 2021;74(1):72–82. <https://doi.org/10.1002/hep.31700>.
- Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Takeyama T, Ito T, Ishizu Y et al. Changes in the gut microbiota after hepatitis C virus eradication. *Sci Rep*. 2021;11(1):23568. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03009-0>.
- Inoue T, Funatsu Y, Ohnishi M, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka M et al. Bile acid dysmetabolism in the gut-microbiota-liver axis under hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2022;42(1):124–134. <https://doi.org/10.1111/liv.15041>.
- Zhang W, Mackay CR, Gershwin ME. Immunomodulatory Effects of Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Autoimmune Liver Diseases. *J Immunol*. 2023;210(11):1629–1639. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300016>.
- Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. *Кремлевская медицина*. 2019;(2):5–12. <https://doi.org/10.26269/1hdj-7113>. Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP. Detection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.26269/1hdj-7113>.
- Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП, Топчий ТБ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(1):106–116. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116>.
- Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП, Топчий ТБ. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):106–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116>.
- Михайлова ЕА, Локошко ДВ, Большакова ЕМ. Профилактическая и терапевтическая эффективность короткоцепочечных жирных кислот, входящих в состав метабиотиков. В: *Прорывные научные исследования как двигатель науки: сборник статей международной научно-практической конференции, Магнитогорск, 27 февраля 2021 г.* Уфа: ОМЕГА САЙНС; 2021. С. 165–171. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rqcbtr>.
- Wellhöner F, Döschner N, Tergast TL, Vital M, Plumeier I, Kahl S et al. The impact of proton pump inhibitors on the intestinal microbiota in chronic hepatitis C patients. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(8):1033–1041. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1647280>.
- Hsu YC, Chen CC, Lee WH, Chang CY, Lee FJ, Tseng CH et al. Compositions of gut microbiota before and shortly after hepatitis C viral eradication by direct antiviral agents. *Sci Rep*. 2022;12(1):5481. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09534-w>.
- Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:341. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00341>.
- Cheng Z, Yang L, Chu H. The Gut Microbiota: A Novel Player in Autoimmune Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:947382. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.947382>.
- Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2021;75(Suppl 1):S67–S81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013>.
- Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, Guo J. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1087260. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260>.
- Capparelli R, Cuomo P, Gentile A, Iannelli D. Microbiota-Liver Diseases Interactions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3883. <https://doi.org/10.3390/ijms24043883>.

20. Lilong Z, Chen C, Dongqi C, Tianrui K, Wenhong D, Weixing W. Alterations of gut microbiota profiles in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Microbiol.* 2023;13:1090392. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1090392>.
21. Gudan A, Jamioł-Miłc D, Hawrytkowicz V, Skonieczna-Zydecka K, Stachowska E. The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis-A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients.* 2022;14(24):5261. <https://doi.org/10.3390/nu14245261>.
22. Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, Okafor CD, Patterson AD. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(4):236–247. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x>.
23. Barber TM, Hanson P, Weickert MO. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and the Gut Microbiota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):485–496. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.004>.
24. Yang X, Mai H, Zhou J, Li Z, Wang Q, Lan L et al. Alterations of the gut microbiota associated with the occurrence and progression of viral hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1119875. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1119875>.
25. Фролов ВМ, Соцкая ЯА, Пересадин НА, Круглова ОВ. Эффективность энтеросорбента Белый Уголь® в лечении больных циррозом печени. *Врачебное дело.* 2012;(8):108–115. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/376638470_Effektivnost_enterosorbenta_Belyj_UgolR_v_licenii_bolnyh_cirrozm_peceni.
26. Фролов ВМ, Сотская ЯА, Трансплантин НА, Круглова ОВ. Efficiency of enterosorbent White Coal® in the treatment of the patients with hepatic cirrhosis. *Vrachebnoe Delo.* 2012;(8):108–115. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/376638470_Effektivnost_enterosorbenta_Belyj_UgolR_v_licenii_bolnyh_cirrozm_peceni.
27. Ивашкин ВТ, Медведев ОС, Полуэктова ЕА, Кудряцева АВ, Бахтогаримов ИР, Карчевская АЕ. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>.
28. Ивашкин ВТ, Медведев ОС, Полуэктова ЕА, Кудряцева АВ, Бахтогаримов ИР, Карчевская АЕ. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):19–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>.
29. Осипенко ЮВ, Кузьмина ТН, Сильвестрова СЮ, Дубцова ЕА, Бордин ДС. Спектр короткоцепочечных жирных кислот при хроническом панкреатите. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;39(17):54–58. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-54-58>.
30. Osipenko YuV, Kuzmina TN, Silvestrova SYu, Dubtsova EA, Bordin DS. Spectrum of Short Chain Fatty Acids in Chronic Pancreatitis. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;39(17):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-54-58>.
31. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, Álvarez-Mercado AI. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8351. <https://doi.org/10.3390/ijms21218351>.
32. Jayachandran M, Qu S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1189–1204. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09843-z>.
33. Luo M, Xin RJ, Hu FR, Yao L, Hu SJ, Bai FH. Role of gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of minimal hepatic encephalopathy via the gut-liver-brain axis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):144–156. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.144>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова
 Концепция и дизайн исследования – Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова
 Написание текста – Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев
 Сбор и обработка материала – Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев
 Обзор литературы – Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев, М.А. Попилов
 Анализ материала – Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев
 Статистическая обработка – С.Ю. Васильев
 Редактирование – Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Ю. Константинов, М.А. Попилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova
 Study concept and design – Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova
 Text development – Larisa L. Popova, Sergey Yu. Vasilev
 Collection and processing of material – Larisa L. Popova, Sergey Yu. Vasilev
 Literature review – Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova, Sergey Yu. Vasilev, Mikhail A. Popilov
 Material analysis – Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova, Sergey Yu. Vasilev
 Statistical processing – Sergey Yu. Vasilev
 Editing – Dmitrii Yu. Konstantinov, Larisa L. Popova
 Approval of the final version of the article – Dmitrii Yu. Konstantinov, Mikhail A. Popilov

Информация об авторах:

Константинов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Директор института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; d.u.konstantinov@samsmu.ru

Попова Лариса Леонидовна, д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; l.l.popova@samsmu.ru

Васильев Сергей Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, врач-инфекционист инфекционного отделения №1 Клиник, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; s.yu.vasilev@samsmu.ru

Попилов Михаил Андреевич, генеральный директор, АО «Полисорб»; 456652, Россия, Челябинская обл., Копейск, ул. Томская, д. 2; popilovmih@mail.ru

Information about the authors:

Dmitrii Yu. Konstantinov, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Director of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; d.u.konstantinov@samsmu.ru

Larisa L. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; l.l.popova@samsmu.ru

Sergey Yu. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Contagious Diseases and Epidemiology, Infectious Disease Physician of Division of Infectious Diseases No. 1, Clinic, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.yu.vasilev@samsmu.ru

Mikhail A. Popilov, General Director, JSC "Polysorb"; 2, Tomskaya St, Kopeysk, Chelyabinsk Region, 456652, Russia; popilovmih@mail.ru